

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 867 177 A1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
30.09.1998 Patentblatt 1998/40

(21) Anmeldenummer: 98102962.2

(22) Anmeldetag: 20.02.1998

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 9/14**, A61K 47/02,  
A61K 31/07, A61K 31/355,  
A61K 31/59, A61K 31/12,  
A61K 31/015, A61K 31/20

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 28.02.1997 CH 482/97

(71) Anmelder:  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
4070 Basel (CH)

(72) Erfinder:  
• Tritsch, Jean-Claude  
68300 Saint-Louis (FR)  
• Ulm, Johann  
4104 Oberwil (CH)

(74) Vertreter:  
Kellenberger, Marcus, Dr. et al  
F.Hoffmann-La Roche AG  
Patent Department (PLP),  
124 Grenzacherstrasse  
4070 Basel (CH)

**(54) Fließfähige getrocknete Partikel**

(57) Die Erfindung betrifft fließfähige getrocknete Partikel bestehend aus mindestens einer sich in einer Matrix aus mindestens einem Trägerstoff befindlichen oleophilen Substanz als Wirkstoff und einer Umhüllung. Die Umhüllung besteht aus Calciumsilikat oder aus einer Mischung von Calciumsilikat mit einem oder mehreren Mischungskomponenten, wobei die Mischungskomponenten mikrokristalline Cellulose, Magnesiumsilikat, Magnesiumoxid, Stearinsäure, Calciumstearat, Magnesiumstearat, hydrophile Kieselsäure, Kaolin und/oder Sterotex sind.

**EP 0 867 177 A1**

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft fließfähige getrocknete Partikel bestehend aus mindestens einer sich in einer Matrix aus mindestens einem Trägerstoff befindlichen oleophilen Substanz als Wirkstoff und einer Umhüllung.

Fließfähige getrocknete Partikel bestehend aus mindestens einer sich in einer Matrix aus mindestens einem Trägerstoff befindlichen oleophilen Substanz als Wirkstoff und einer Umhüllung sind bekannt. Ihr Anteil an oleophiler Substanz als Wirkstoff beträgt höchstens 50 Gew. %.

Ein Verfahren zur Herstellung derartiger Partikel ist beispielsweise in der deutschen Patentschrift 10 35 319 bzw. im entsprechenden US-Patent 2756 177 beschrieben, bei dem eine Dispersion eines öligen Vitamins als Wirkstoff in einen grossen Ueberschuss eines Stärkepulvers mit einem Wassergehalt unter 8 % versprüht wird, wobei das trockene Stärkepulver die Sprühpartikel auffängt und den Sprühpunkten soviel Wasser entzieht, dass diese bei gleichzeitiger Umhüllung mit Stärkepulver erstarren. Ein grosser Nachteil dieser Partikel besteht darin, dass ihnen etwa 15 % der Stärkemenge an der Oberfläche anhaften und somit die Partikel nur eine relativ geringe Wirkstoffmenge enthalten.

Nach einem analogen, in der US Patentschrift 3 445 563 beschriebenen Verfahren wird die Stärke durch ein Gemisch wasserabsorbierender und wassernichtabsorbierender anorganischer Substanzen ersetzt, um die Explosionsgefahr, die von der feinteiligen Stärke ausgeht, auszuschalten. Für optimale Ergebnisse ist ein 20-facher Ueberschuss des Auffangpulvers notwendig. Als wasserabsorbierende Komponente des Auffangpulvers wird unter anderem Calciumsilikat, insbesondere Calciumaluminiumsilikat, als öllösliche Wirkstoffe Vitamin A und Vitamin D genannt. Bei einer zwischen 245 000 und 532 000 I.E./g liegenden Wirkstoffaktivität enthalten die erhaltenen Partikel bis zu 19 % Auffangpulver als Umhüllung.

Ferner ist durch die europäische Patentanmeldung 0074050 ein Verfahren bekannt geworden, das zur Herstellung von trockenen, freifliessenden Pulvern leicht oxidierbarer Stoffe, wie der Vitamine oder Carotinoide, die von einem Kolloid eingehüllt sind, dient. Das Verfahren ist gekennzeichnet durch Dispergieren dieser Stoffe in einer wässrigen Lösung eines filmbildenden Kolloids, wobei das Kolloid die homogene Phase darstellt. Unter Zusatz eines oder mehrerer Stoffe aus der Gruppe der Mono-, Di- oder Polysaccharide wird die Dispersion in einem Sprühturm unter Mitverwendung eines Sprühhilfsmittels gesprüht und die versprühten Teilchen in einem Fliessbett aufgefangen. Dabei wird als Sprühhilfsmittel eine hydrophobe Kieselsäure oder ein Metallsalz einer höheren Fettsäure oder Gemische mit Kieselsäure, in der 0,02- bis 0,15-fachen Gewichtsmenge, bezogen auf die Dispersion oberhalb des Fliessbetts unter gleichmässiger Verteilung in den Sprühraum bei Temperaturen einführt, bei denen eine Erstarrung des Kolloids der versprühten Teilchen noch nicht eintritt. Die mit Hilfsmittel beladenen Teilchen, deren Kolloidmasse im wesentlichen nicht geliert ist, wird in einem Fliessbett aufgefangen und die Teilchen in an sich bekannter Weise im Fliessbett getrocknet.

Obwohl bei diesem Verfahren nur ein dünner, hydrophober Film des Sprühhilfsmittels erzeugt wird, der die während des Sprühens gebildeten Partikel soweit stabilisiert, dass ein Zusammenlaufen der Partikel bei Berührung im nicht erstarrtem Zustand verhindert wird, so dass die direkte Trocknung anschliessend auf einem Wirbelbett-Trockner möglich ist, hat das vorgeschlagene Verfahren den wesentlichen Nachteil, dass als Sprühhilfsmittel hydrophobe Kieselsäure zur Anwendung kommt. Der Einsatz von freier Kieselsäure in der weiterverarbeitenden pharmazeutischen oder Nahrungsmittelindustrie ist zumindest bedenklich, da sie die Gesundheit gefährdet, und daher in vielen Ländern für diese Zwecke nicht zugelassen.

Somit befriedigen die genannten Verfahren bzw. die danach hergestellten fließfähigen getrockneten Partikel der eingangs genannten Art nicht, insbesondere nicht für den Einsatz in der Pharma- oder Nahrungsmittelindustrie.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, die vorgenannten Nachteile zu überwinden. Insbesondere sollen fließfähige getrocknete Partikel der eingangs genannten Art mit einem Wirkstoffanteil von 50 und mehr Gew. %, insbesondere von über 70 Gew. %, d.h. mit Wirkstoff hoch dosierte Partikel bereitgestellt und ein Verfahren zur Herstellung der Partikel angegeben werden. Das spezifische Ziel der Erfindung ist darüber hinaus, eine feste Verabreichungsform mit diesen fließfähigen getrockneten Partikeln bereitzustellen, um einen möglichst hohen Wirkstoffanteil in die Verabreichungsform einzubringen.

Ausgehend von fließfähigen Partikeln, bestehend aus mindestens einer sich in einer Matrix aus mindestens einem Trägerstoff befindlichen oleophilen Substanz als Wirkstoff und einer Umhüllung, wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass die Umhüllung aus Calciumsilikat besteht.

Dabei kann die Umhüllung nur aus Calciumsilikat bestehen oder aus einer Mischung von Calciumsilikat mit einer der folgenden Mischungskomponenten: mikrokristalline Cellulose, Magnesiumsilikat, Magnesiumoxid, Stearinsäure, Calciumstearat, Magnesiumstearat, hydrophile Kieselsäure, Kaolin und/oder Sterotex. Umhüllungen, die nur aus Calciumsilikat bestehen, sind bevorzugt.

Die erfindungsgemässen Partikel sind ferner dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der oleophilen Substanz 50 oder mehr Gew. % beträgt und die mittlere Grösse der Partikel zwischen etwa 80 µm und etwa 1000 µm, insbesondere zwischen etwa 100 µm und etwa 800 µm, liegt.

Bei einer Umhüllung, die nur aus Calciumsilikat besteht, kann der Anteil der oleophilen Substanz mehr als 70 Gew.

% betragen, ohne dass vorerwähnte nachteilige Eigenschaften auch nur teilweise auftreten. Es konnten sogar erfindungsgemässe Partikel mit einem Anteil von 74,0 bis 78,0 Gew. % an oleophiler Substanz hergestellt werden.

Bei den erfindungsgemässen Partikeln, deren Umhüllung nur aus Calciumsilikat besteht, liegt der Anteil an Calciumsilikat zwischen 2 und 12 Gew. %, vorzugsweise etwa  $\leq 7$  Gew. %. In diesem im Vergleich zum Stand der Technik sehr geringen Anteil an umhüllender Substanz liegt der wesentliche Grund, dass sich ein sehr hoher Wirkstoffanteil, nämlich ein sehr hoher Anteil an oleophiler Substanz, in die Matrix einarbeiten lässt, ohne dass die Handhabung der Partikel beeinträchtigt wird. Der geringe Anteil an umhüllender Substanz war insofern überraschend, da davon auszugehen ist, die sich chemisch inert verhaltenden, für diesen Zweck in Frage kommenden Substanzen würden sich alle in etwa der gleichen Menge an den Trägerstoff der Matrix heften.

Bei den erfindungsgemässen Partikeln, deren Umhüllung aus einer Mischung von Calciumsilikat mit einem oder mehreren der oben genannten Mischungskomponenten besteht, beträgt der Anteil an Calciumsilikat-Mischung zwischen 5 und 25 Gew. %.

Es stellte sich jedoch heraus, dass sowohl die chemische als auch physikalische Materialbeschaffenheit der Calciumsilikatpartikel von Bedeutung ist. So wurde überraschenderweise gefunden, dass Calciumsilikatpartikel besonders geeignet sind, wenn sie eine Grösse von  $\leq 0,2 \mu\text{m}$ , insbesondere  $\leq 0,1 \mu\text{m}$ , und eine spezifische Oberfläche von mindestens etwa  $80 \text{ m}^2/\text{g}$  bis etwa  $180 \text{ m}^2/\text{g}$ , vorzugsweise von etwa  $95 \text{ m}^2/\text{g}$  und  $120 \text{ m}^2/\text{g}$ , aufweisen und zu Aggregaten einer mittleren-Grösse von etwa  $5\text{-}20 \mu\text{m}$ , vorzugsweise  $5\text{-}10 \mu\text{m}$ , agglomeriert sind. Das  $\text{SiO}_2/\text{CaO}$ -Verhältnis liegt zwischen 1,65 und 2,65.

Ferner ist es vorteilhaft, wenn das Calciumsilikat ganz oder teilweise in Form des Hydrats vorliegt. Das Calciumsilikat ist praktisch frei von kristalliner Kieselsäure. Damit scheiden für die erfindungsgemässen Partikel zahlreiche auf dem Markt erhältliche Calciumsilikate als Umhüllungssubstanz aus, da diese mit kristalliner Kieselsäure versetzt sind.

Die oleophile Substanz ist mindestens eine aus der Gruppe: lipophile Vitamine oder deren Derivate, Carotinoide, insbesondere  $\beta$ -Carotin, und mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie z.B. Arachidonsäure, Eicosapentensäure, Docosahexaensäure, insbesondere mindestens ein Vitamin aus der Gruppe der Vitamine A, D, E und K oder ein Derivat davon, insbesondere Vitamin A-Acetat, Vitamin A-Palmitat und/oder Vitamin E-Acetat, vorzugsweise Vitamin E oder Vitamin E-Acetat.

Vitamin E beinhaltet synthetisch hergestellte Tocopherole oder eine Mischung natürlicher Tocopherole (mixed tocopherols).

Der Trägerstoff ist Cellulose, wasserlösliche Cellulosederivate, insbesondere Methylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, Maltodextrin, insbesondere Maltodextrin mit einem Dextroseäquivalentwert von etwa 18, ein Alginsäurederivat, insbesondere Natrium-, Calcium- oder Propylenglycolalginat, Calciumlactat, Gummi arabicum, Gelatine, insbesondere Fischgelatine, Zucker, Zuckeralkohol, Glycerin, modifizierte Stärke oder vorgelatinierte Getreidestärke, vorzugsweise Gelatine, insbesondere Fischgelatine. Gelatine mit einer Bloom-Zahl zwischen 0 und etwa 220 hat sich besonders bewährt. Der Trägerstoff oder die diesen enthaltende Matrix kann zusätzlich mindestens ein wasserlösliches Vitamin enthalten.

Die fliessfähigen getrockneten Partikel sind zur Herstellung von festen Verabreichungsformen, insbesondere in Form von Tabletten, gut geeignet, da sie ein hervorragendes Fliess- und Pressverhalten aufweisen, ohne dass über die übliche Menge hinaus Presshilfsmittel zugesetzt werden müssen.

Aufgrund der Möglichkeit, einen Wirkstoffanteil von 70 Gew. % oder mehr (es wurden Anteile von 74 beziehungsweise 78 Gew. % ohne Probleme eingebracht) in die erfindungsgemässen Partikel einzubringen, eignen sich diese insbesondere zur Herstellung von Multivitamin- und Multimineraltabletten, da bei diesen ein möglichst hoher Wirkstoffanteil bei möglichst geringem Volumen beziehungsweise Gewicht angestrebt wird. Unter den Begriff "Multivitamin- und Multimineraltablette" sollen hier auch die Ausführungen als Brause- oder Kautablette verstanden werden.

Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Partikel ist dadurch gekennzeichnet, dass eine wässrige Emulsion aus der/den oleophilen Substanz/en und dem/den Trägerstoff/en nach dem Catchverfahren, insbesondere nach dem Powdercatchverfahren, in ein Catchmedium aus Calciumsilikat oder aus einer Mischung von Calciumsilikat mit einer oder mehreren Mischungskomponenten wie oben näher gekennzeichnet, gesprüht wird und die erhaltenen Partikel anschließend in an sich bekannter Weise getrocknet werden.

Feste Verabreichungsformen, insbesondere Multivitamin-tabletten, haben neben mindestens einer wasserlöslichen Substanz als Wirkstoff bevorzugt mindestens eine oleophile Substanz als Wirkstoff aus der Gruppe Carotinoide, insbesondere  $\beta$ -Carotin, und Vitamine A, D, E und K oder ein Derivat davon. Der Vitamin E Anteil liegt vorzugsweise in einer Menge von etwa 4 bis 50 Gew. % vor. Die Verabreichungsform kann neben den üblichen Hilfsstoffen zusätzlich mindestens ein Spurenelement, üblicherweise eingebracht in Form eines Minerals, und/oder mindestens ein wasserlösliches Vitamin enthalten.

Als Spurenelemente kommen insbesondere Mangan, Jod, Kalium, Magnesium, Calcium, Phosphor, Zink, Kupfer und Eisen zur Anwendung, wobei vorteilhafterweise Calcium zumindest zum Teil bereits durch die Umhüllung der erfindungsgemässen Partikel beige-steuert wird. Untergeordnet kommen noch Selen, Chrom, Chlor (als Chlorid), Molybdän, Nickel, Zinn, Silizium (gebunden), Vanadium und Bor zum Einsatz. Silizium (gebunden) wird wie Calcium durch die

erfindungsgemässen Partikel zumindest teilweise eingebracht. Mindestens eine Substanz aus der Gruppe Vitamin C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Pantothenensäure, Calciumpantothenat, Folsäure, Biotin und Nicotinsäureamid wird für obgenannte Zwecke als wasserlösliche Substanz eingesetzt.

Weitere Einzelheiten und Vorteile ergeben sich aus den Beispielen.

Beispiele 1-3 beschreiben Partikel, die nur mit Calciumsilikat umhüllt sind.

Beispiel 4 betrifft die Umhüllung mit einer Mischung aus Calciumsilikat und mikrokristalliner Cellulose.

Beispiele 5-8 beschreiben Multivitamin-tabletten.

#### Beispiel 1

In einem 500 ml Gefäss wurden 38 g Fischgelatine getrocknet (Bloom- Zahl 0) vorgelegt. Dann wurden 95 ml entionisiertes Wasser zugesetzt und das Ganze unter Rühren mit einer Minzerscheibe mit 1000 Umdrehungen/Minute (U/Min.) bei 40-50° C in Lösung gebracht, was die Matrix ergab. Hierauf wurden 154 g Tocopherol-Acetat in diese Matrix hineinmulgiert und 15 Minuten nachgerührt. Während des Emulgierens und Nachrührens betrug die Tourenzahl der Minzerscheibe 4800 U/Min. Nach dieser Zeit wies die innere Phase der Emulsion eine mittlere Teilchengrösse von etwa 250 nm auf. Die Emulsion wurde dann mit 130 ml entionisiertem Wasser verdünnt und auf 65° C erwärmt. In einer Laborsprühwanne wurden anschliessend 225 g Calciumsilikat (Micro-Cel E der Firma Celite Corp., USA mit einem SiO<sub>2</sub>/CaO-Verhältnis von 1,65) vorgelegt und auf mindestens 0° C gekühlt. Die Emulsion wurde mittels einer rotierenden Sprühdüse in die Sprühwanne eingesprüht. Die so erhaltenen mit Calciumsilikat umhüllten Partikel wurden von dem überschüssigen Calciumsilikat abgesiebt (Siebfraktion 100-800 µm) und bei Raumtemperatur mittels eines Luftstroms getrocknet. Man erhielt 190 g mit Calciumsilikat umhüllte Partikel, die hervorragende Flieseigenschaften aufwiesen, vollkommen trocken waren und damit eine sehr gute Handhabbarkeit aufwiesen. Der Calciumsilikatanteil betrug 7 Gew. %.

#### Beispiel 2

In einem zu Beispiel 1 analogen Versuch wurde die Fischgelatine durch eine Gelatine für pharmazeutische Zwecke mit einer Bloom-Zahl 220 der Firma Croda, England ersetzt. Die Ausbeute betrug 195 g. Das Produkt hatte die gleich guten anwendungstechnischen Eigenschaften wie das von Beispiel 1.

#### Beispiel 3

Das Beispiel 1 wurde analog wiederholt, jedoch unter Verwendung eines Calciumsilikats mit einem SiO<sub>2</sub>/CaO-Verhältnis über 2,65. Es bildeten sich mit Calciumsilikat umhüllte Partikel, deren Tocopherol-Acetat-Anteil nur 44,3 Gew. % betrug. Der Gewichtsanteil an Calciumsilikat stieg auf über 7 Gew. %. Ein Calciumsilikat mit einem SiO<sub>2</sub>/CaO-Verhältnis von über 2,65 ist daher ungeeignet.

#### Beispiel 4

In einem 500 ml Gefäss wurden 36 g high molecular Fischgelatine (Norland Products Incorp.) getrocknet (Bloom- Zahl 0) vorgelegt. Dann wurden 95 ml entionisiertes Wasser zugesetzt und das Ganze unter Rühren mit einer Minzerscheibe mit 1000 Umdrehungen/Minute (U/Min.) bei 40-50° C in Lösung gebracht, was die Matrix ergab. Hierauf wurden 156 g Tocopherol-Acetat in diese Matrix hineinmulgiert und 15 Minuten nachgerührt. Während des Emulgierens und Nachrührens betrug die Tourenzahl der Minzerscheibe 4800 U/Min. Nach dieser Zeit wies die innere Phase der Emulsion eine mittlere Teilchengrösse von etwa 300 nm auf. Die Emulsion wurde dann mit 135 ml entionisiertem Wasser verdünnt und auf 65° C erwärmt. In einer Laborsprühwanne wurden anschliessend 410g einer Mischung aus Calciumsilikat (Micro-Cel E der Firma Celite Corp., USA mit einem SiO<sub>2</sub>/CaO-Verhältnis von 1,65) und mikrokristalliner Cellulose (VIVAPUR Type 105) vorgelegt. Das Verhältnis von VIVAPUR Type 105 zu Micro-Cel E betrug 5,66:1. Die Mischung wurde auf mindestens 0° C gekühlt. Die Emulsion wurde mittels einer rotierenden Sprühdüse in die Sprühwanne eingesprüht. Die so erhaltenen mit Calciumsilikat-Cellulose umhüllten Partikel wurden von der überschüssigen Calciumsilikat-Cellulose-Mischung abgesiebt (Siebfraktion 100-800 µm) und bei Raumtemperatur mittels eines Luftstroms getrocknet. Man erhielt 222.1 g mit Calciumsilikat-Cellulose umhüllte Partikel, die hervorragende Flieseigenschaften aufwiesen, vollkommen trocken waren und damit eine sehr gute Handhabbarkeit aufwiesen. Der Calciumsilikat-Cellulose-Anteil betrug 21 Gew. %.

#### Beispiel 5

Es wurden Multivitamin-tabletten aus den folgenden Komponenten auf einer Tablettenmaschine Complex II, Stempel 16

x 7,42 mm unter Drücken von 5 bis 50 KN hergestellt.

5	Pulverförmiges Produkt aus Beispiel 1	147,0 mg
	Beta-Tab 7.5 (7,5 %ige tablettierbare $\beta$ -Carotin-Form von ROCHE)	96,0 mg
	Ascorbinsäure 90 % Gr.	244,5 mg
10	Avicel PH 102	130,0 mg
	Lactose DCL 2 I	50,0 mg
	Gesamtgewicht der Tablette	668,0 mg

15 Die resultierende Tablettenhärte betrug 20 bis 140 N. Die Tabletten waren trocken.

#### Beispiel 6

20 Analog wie in Beispiel 5 wurde eine Multivitamin-tablette (E 75 % Formula, enthaltend 75 Gew. % Vitamin E-Partikel) unter Verwendung erfindungsgemässer Partikel mit einem Vitamin E -Gehalt von 75 Gew. % als Wirkstoff hergestellt und mit einer herkömmlichen Vitamin-tablette (E 50 % Formula, enthaltend 50 Gew. % Vitamin E-Partikel) derselben Zusammensetzung verglichen.

25

	E 75 % Formula	E 50 % Formula
Tablettengewicht	808,3 mg	948,3 mg
$\beta$ -Carotin *	34,5 mg	34,5 mg
30 Vitamin E	280,0 mg	420,0 mg
Vitamin C 90	291,7 mg	291,7 mg
Avicel	161,6 mg	161,6 mg
35 Microcel C	24,3 mg	24,3 mg
PVP XL	16,2 mg	16,2 mg

\* Beta-Tab 20 (20 %ige tablettierbare  $\beta$ -Carotin-Form von ROCHE)

40

Hieraus ist ersichtlich, dass mit den erfindungsgemässen Partikeln Tabletten mit geringerem Gewicht (beziehungsweise entsprechend geringerem Volumen) hergestellt werden können als mit herkömmlich hergestellten, Vitamin E enthaltenden Partikeln.

#### 45 Beispiel 7

Analog zu Beispiel 5 wurde eine Multivitamin-tablette (E 75 % Formula, enthaltend 75 Gew. % Vitamin E-Partikel) unter Verwendung erfindungsgemässer Partikel mit einem Vitamin E -Gehalt von 75 Gew. % als Wirkstoff hergestellt und mit einer herkömmlichen Vitamin-tablette (E 50 % Formula, enthaltend 50 Gew. % Vitamin E-Partikel) derselben  
50 Zusammensetzung verglichen.

55

	E 75 % Formula	E 50 % Formula
Vitamin/Mineralmischung	1294.8 mg	1294.8 mg
Vitamin E	70.7 mg	106.0 mg

(fortgesetzt)

	E 75 % Formula	E 50 % Formula
Microcellulose	57.2 mg	0.0 mg
PVP XL	6.6 mg	30.0 mg
Stearinsäure	2.0 mg	2.0 mg
Magnesiumstearat	4.2 mg	4.2 mg

Die resultierende Tablettenhärte betrug 210N. Mit E 75 % Formula konnte der Anteil an Zerfallsmittel PVP XL reduziert werden, ohne dass sich die Auflösezeit der Tablette (weniger als 5 Minuten) änderte.

**Beispiel 8**

Analog zu Beispiel 5 wurde eine Multivitamin-tablette (E 75 % Formula, enthaltend 75 Gew. % Vitamin E-Partikel) unter Verwendung erfindungsgemässer Partikel mit einem Vitamin E -Gehalt von 75 Gew. % als Wirkstoff hergestellt. Die Tablette enthielt kein Zerfallsmittel und hatte die folgende Zusammensetzung.

	E 75 % Formula
Vitamin/Mineralmischung	1294.8 mg
Vitamin E	70.7 mg
Microcellulose	58.0 mg
Stärke	15.0 mg
Stearinsäure	2.0 mg
Magnesiumstearat	4.2 mg

Die resultierende Tablettenhärte betrug 210N. Die Auflösezeit der Tablette betrug weniger als 5 Minuten.

**Patentansprüche**

1. Fließfähige getrocknete Partikel, bestehend aus mindestens einer sich in einer Matrix aus mindestens einem Trägerstoff befindlichen oleophilen Substanz als Wirkstoff und einer Umhüllung, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung aus Calciumsilikat oder aus einer Mischung von Calciumsilikat mit einer der folgenden Mischungskomponenten: mikrokristalline Cellulose, Magnesiumsilikat, Magnesiumoxid, Stearinsäure, Calciumstearat, Magnesiumstearat, hydrophile Kieselsäure, Kaolin und/oder Sterotex besteht.
2. Fließfähige getrocknete Partikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umhüllung aus Calciumsilikat besteht.
3. Fließfähige getrocknete Partikel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der oleophilen Substanz 50 Gew. % oder mehr, vorzugsweise mehr als 70 Gew. %, ganz besonders bevorzugt 74,0 bis 78,0 Gew.% beträgt und die mittlere Grösse der Partikel zwischen etwa 80 µm und etwa 1000 µm, insbesondere zwischen etwa 100 µm und etwa 800 µm, liegt.
4. Fließfähige getrocknete Partikel nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Calciumsilikat zwischen 2 und 12 Gew.%, insbesondere ≤ etwa 7 Gew.% beträgt.
5. Fließfähige getrocknete Partikel nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Calciumsilikat

a) ein SiO<sub>2</sub>/CaO-Verhältnis von 1,65 - 2,65 aufweist;

b) aus Partikeln der Grösse von  $\leq 0,2 \mu\text{m}$ , insbesondere  $\leq 0,1 \mu\text{m}$  besteht, die zu Aggregaten einer mittleren Grösse von etwa  $5 - 20 \mu\text{m}$ , insbesondere  $5 - 10 \mu\text{m}$  agglomeriert sind und eine spezifische Oberfläche von mindestens etwa  $80 \text{ m}^2/\text{g}$  bis etwa  $180 \text{ m}^2/\text{g}$ , vorzugsweise zwischen etwa  $95 \text{ m}^2/\text{g}$  und  $120 \text{ m}^2/\text{g}$ , aufweisen;  
c) gegebenenfalls ganz oder teilweise ein Calciumsilikathydrat ist.

5

6. Fließfähige getrocknete Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, dass die oleophile Substanz mindestens eine Substanz aus der Gruppe der lipophilen Vitamine oder deren Derivate, vorzugsweise aus der Gruppe der Vitamine A, D, E und K oder deren Derivate, ganz besonders bevorzugt Vitamin A-Acetat, Vitamin A-Palmitat, Vitamin E und/oder Vitamin E-Acetat; Carotinoide, insbesondere  $\beta$ -Carotin; und/oder eine Substanz aus der Gruppe mehrfach ungesättigter Fettsäuren; ist.
7. Fließfähige getrocknete Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Trägerstoff mindestens eine Stoff aus der Gruppe Cellulose, wasserlösliche Cellulosederivate, insbesondere Methylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, Maltodextrin, insbesondere Maltodextrin mit einem Dextroseäquivalentwert von etwa 18; Alginsäurederivat, insbesondere Natrium-, Calcium- oder Propylenglycolalginat; Calciumlactat; Gummi arabicum; Gelatine, insbesondere Fischgelatine, Zucker; Zuckeralkohol; Glycerin; modifizierte Stärke und vorgelatinierte Getreidestärke ist.
8. Fließfähige getrocknete Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, dass in der Matrix zusätzlich mindestens ein wasserlösliches Vitamin enthalten ist.
9. Verfahren zur Herstellung der fließfähigen getrockneten Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, dass eine wässrige Emulsion aus der/den oleophilen Substanz/en und dem/den Trägerstoff/en nach dem Catchverfahren, insbesondere nach dem Powdercatchverfahren, in ein Catchmedium aus Calciumsilikat oder aus einer Mischung von Calciumsilikat mit einer oder mehreren Mischungskomponenten, insbesondere in ein Catchmedium aus Calciumsilikat gesprüht wird und die erhaltenen Partikel anschliessend in an sich bekannter Weise getrocknet werden.
10. Feste Verabreichungsform, insbesondere Multivitamin-tablette, hergestellt aus fließfähigen getrockneten Partikeln gemäss mindestens einem der Ansprüche 1 - 8.
11. Feste Verabreichungsform, insbesondere Multivitamin-tablette, nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Vitamin E in der Tablette zwischen etwa 4 und 50 Gew. % beträgt.
12. Verwendung der fließfähigen getrockneten Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 - 8 zur Herstellung einer festen Verabreichungsform, insbesondere in Form einer Tablette; ganz besonders bevorzugt zur Herstellung einer Multivitamin-tablette, die gegebenenfalls zusätzlich mindestens ein Spurenelement, üblicherweise eingebracht in Form eines Minerals, enthält.
13. Verwendung der fließfähigen getrockneten Partikel nach mindestens einem der Ansprüche 1-8 in der pharmazeutischen oder Nahrungsmittelindustrie.

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 98102962.2
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 6)
X, D	US 3445563 A (CLEGG, J.B. et al.) 20. Mai 1969 (20.05.69), Ansprüche 1, 14, 15, Beispiel 1, Spalte 1, Zeile 63 - Spalte 2, Zeile 32. --	1, 3, 6, 7, 9, 10, 12, 13	A 61 K - 9/14 A 61 K 47/02 A 61 K 31/07 A 61 K 31/355 A 61 K 31/59 A 61 K 31/12 A 61 K 31/015 A 61 K 31/20
X	US 2858215 A (ESPOY, H.M.) 28. Oktober 1958 (28.10.58), ganzes Dokument. Ganzes Dokument. --	1-6, 9, 10, 12, 13	
Y		8, 11	
Y	US 4603143 A (SCHMIDT, D.N.) 29. Juli 1986 (29.07.86), Zusammenfassung, Ansprüche 1, 2, Spalte 1, Zeilen 19-24, Spalte 2, Zeilen 6-54, Spalte 3, Zeilen 1-35, Beispiel 1. --	8, 11	
X	US 3247064 A (MAEKAWA, H. et al.) 19. April 1966 (19.04.66), Ansprüche 1, 3, Spalte 2, Zeilen 20-27, Spalte 3, Zeilen 17-55, Beispiele 1 bzw. 5 in Verbindung mit Spalte 4, Zeilen 53-55. --	1-3, 6-8, 10, 12, 13	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 6)  A 61 K
X	US 4780309 A (GERIA, N.M. et al.) 25. Oktober 1988 (25.10.88), Ansprüche 1, 3-7, 13, 15, Spalte 1, Zeilen 46-56, Spalte 4, Zeilen 18-37, 52- 56, Spalte 6, Zeilen 28-57. --	1, 2, 6, 7, 10, 13	
A, D	EP 0074050 A2	1-7, 9,	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 02-06-1998	Prüfer MAZZUCCO
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EP Form 1503 03/82





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 98102962.2
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 6)
A	(BASF AG) 16. März 1983 (16.03.83), Ansprüche 1-3, Beispiele 1,2. -- <u>US 4670247 A</u> (SCIALPI, L.J.) 02. Juni 1987 (02.06.87), Anspruch 1, Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 3, Zeile 3, insbesondere Spalte 2, Zeilen 60-64 in Verbindung mit Beispiel 1. --	10, 12, 13  3-7, 9, 10, 12, 13	
A	<u>US 4906478 A</u> (VALENTINE, W. et al.) 06. März 1990 (06.03.90), Ansprüche 1-3, Spalte 2, Zeilen 5-22, Beispiele 1-8. ----	1-5, 10, 12, 13	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 6)
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 02-06-1998	Prüfer MAZZUCCO
<p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EP Form 1503 03 82